

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES
ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN PANAMÁ. 2014-2018**

LILIAM ÁVILA VÁSQUEZ

**TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL
GRADO DE MAESTRO EN SALUD PÚBLICA**

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2020

Agradecimiento

Al Doctor Dimas Quiel, Jefe del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid y al Doctor Ernesto Fanilla, Jefe del Servicio de Hematología del Instituto Oncológico Nacional; por su apoyo incondicional y disposición de servicio a la investigación.

Tabla de Contenido

Resumen	1
Summary.....	2
Capítulo 1	3
1.1 Planteamiento Del Problema	3
1.1 Justificación	5
1.2 Propósito	7
1.3 Marco Teórico	8
1.4 Hipotesis	14
1.5 Objetivos De La Investigación	15
Capítulo 2 : Metodología.....	16
2.1 Descripción Del Área Del Estudio Y El Universo De Estudio	16
2.2 Tipo De Estudio.....	16
2.3 Definición Operacional De Las Variables.....	19
2.4 Procedimiento De Recolección De Datos	26
2.5 Procedimiento Para Garantizar Aspectos Éticos	28
2.6 Plan de Análisis De Resultados	29
Capítulo 3: Resultados.....	31
3.1 Mortalidad A 5 Años	31
3.2 Mortalidad A Tres Años	41
Capítulo 4 :	51
4.1 Discusión	51
4.2 Conclusiones.....	52
4.3 Recomendaciones	53

4.4 Limitantes	53
Referencias Bibliográficas.....	54
Cronograma	56
Costos del Estudio	57
Anexos	58
Anexo 1. Instrumento De Recolección Aprobado	58
Anexo2. Aval Institucional.....	60
Anexo 3. Acuerdo De Confidencialidad.....	61
Anexo 4. Aprobación Del Comité De Etica	62

Índice De Tablas

Tabla 1. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá por variable de estudio. 2014-2018	33
Tabla 2. Mortalidad de los Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según grupo de edad. Panamá. 2014-2018.	34
Tabla 3. Mortalidad de Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según leucocitosis. Panamá. 2014-2018.	35
Tabla 4. Mortalidad de Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según citogenética. Panamá. 2014-2018.	36
Tabla 5. Mortalidad de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018.....	37
Tabla 6. Mortalidad de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según procedencia. 2014-2018.....	38
Tabla 7. Resumen de Pruebas estadísticas de las variables independientes y el valor de p de de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018.....	39
Tabla 8. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá por variable de estudio. 2014-2018	44
Tabla 9. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según grupo de edad. Panamá. 2014-2018.	45

Tabla 10. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según hiperleucocitosis. Panamá.2014-2018.	46
Tabla 11. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según citogenética. Panamá.2014-2018.	47
Tabla 12. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según inmunofenotipo. Panamá.2014-2018.	48
Tabla 13. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según procedencia. Panamá.2014-2018.	49
Tabla 14. Resumen de Pruebas estadísticas de las variables independientes y el valor de p de de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018.....	50

Índice De Gráficas

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según mortalidad en cinco años de seguimiento. 2014-2018.....	31
Gráfica 2. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según año de defunción. 2014-2018.	32
Gráfica 3. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según su sobrevivencia a los tres años de seguimiento. 2014-2018.....	41
Gráfica 4. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según año de defunción. 2014-2018.	42
Gráfica 5. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según año de defunción desde su ingreso a la cohorte. 2014-2018.....	43

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Esquema de análisis de los resultados del estudio de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en Panamá. 2014-2018.....	30
---	----

Resumen

Introducción: La Sociedad Americana Contra el Cáncer (ASCO) describe que aproximadamente cuatro de cada cinco muertes por LLA se producen en adultos. En Panamá este tema es priorizado por la agenda nacional de prioridades de investigación para la salud (ANPIS). El objetivo general de esta investigación es conocer los factores asociados a la mortalidad en los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda de novo en Panamá, 2014 al 2018.

Metodología: Se establecieron dos cohortes retrospectivas de cinco años y tres años de seguimiento. Se utilizó fuentes de información secundaria que al cumplir con los criterios de inclusión y exclusión fueron analizadas por medio del paquete informático Epi info 7.0.

Resultados: Solo para la cohorte de cinco años, la edad como variable numérica? presentó una diferencia significativa al valorarla ($p < 0.01$), sin embargo, la variable por categoría de los grupos de edad elegidos para representarla presentaron un valor $p > 0.05$ ($p = 0.33$). El doble de pacientes en ambas cohortes presentó un cariotipo de peor pronóstico con desenlace fatal, esto sin relación causal presentando un valor p de 0.97. La hiperleucocitosis, la citogenética, el inmunofenotipo y procedencia presentaron un valor $p > 0.05$ para el respectivo estadístico de prueba con el que fueron estudiadas ($p = 0.61, 0.97, 1, 0.24$; para la cohorte de 5 años y $0.08, 0.97, 0.31, 0.81$; para la cohorte de 3 años; respectivamente).

Conclusiones: La letalidad de la enfermedad no difiere del comportamiento descrito. A pesar que la edad es estadísticamente significativa, al estudiarla por las categorías establecidas, no hay asociación causal. Las variables hiperleucocitosis, citogenética, inmunofenotipo y procedencia no presentaron una asociación con la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con LLA de novo en Panamá en el período de años estudiados para ambas cohortes.

Summary

Introduction: The ASCO describes that approximately 4 out of 5 deaths from ALL occur in adults. In Panama this issue is prioritized by the ANPIS. The objective of this research is to know the factors associated with mortality in older adolescent and adult patients newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia in Panama, 2014 to 2018.

Methodology: Two retrospective cohorts of five years and three years of follow-up were established. Secondary information sources were used which, when meeting the inclusion and exclusion criteria, were analyzed using the Epi info 7.0 software package.

Results: Only for the five-year-old cohort, age presented a significant difference when assessing it ($p = 1.5e-31$), however, the variable by category of the age groups chosen to represent it presented a p value > 0.05 ($p = 0.33$). Twice as many patients in both cohorts presented a karyotype with a worse prognosis with a fatal outcome, this without a causal relationship, presenting a p value of 0.97. The immunophenotype, hyperleukocytosis, cytogenetics and demographic origin presented a p value > 0.05 for the respective test statistic with which they were studied. ($p = 0.61, 0.97, 1, 0.24$; cohort of 5 years and $0.08, 0.97, 0.31, 0.81$; for the three years cohort; respectively).

Conclusions: The lethality of the disease does not differ from the behavior described. Although age is statistically significant, when studied by the established categories, there is no causal association. The variables hyperleukocytosis, cytogenetics, immunophenotype, and origin did not show an association with mortality in older adolescent and adult patients newly diagnosed with LLA in Panama in the period of years studied for both cohorts.

Capítulo 1

1.1 Planteamiento Del Problema

Las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la obesidad, la diabetes y la hipertensión constituyen en su conjunto un porcentaje importante de las enfermedades no transmisibles (ENT). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) representan 40 millones de las 56 millones de muertes que acontecieron en el año 2015 (OMS, 2018).

El cancer es la segunda causa de muerte a nivel global (OMS, 2018), éste está conformado por una diversidad de enfermedades caracterizadas por múltiples factores incidentes: factores protectores y de riesgo. Algunos cánceres pueden ser cribados como el cáncer de mama o el cáncer cervicouterino, fortaleciendo la detección temprana y tratamiento oportuno; otros en cambio, no pueden ser cribados; pero gracias al avance en las ciencias médicas se pueden llevar a curación, una supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad. Según la Sociedad Americana Contra el Cancer, se calculó que para el año 2018 se diagnosticaron en los Estados Unidos a 5,970 personas con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de todas las edades (ASCO, 2012). Si bien la mayoría de los casos de LLA se dan en niños, aproximadamente 4 de cada 5 muertes por LLA se producen en adultos. Para una persona adulta con esta enfermedad la tasa de supervivencia a 5 años aumentó del 41 % para aquellos que recibieron el diagnóstico en el período de 1975 a 1977; al 71 %, para quienes recibieron el diagnóstico en el período de 2006 a 2012 (Aldoss, Forman, & Pullarkat, 2019; D. Hoelzer et al., 1988; Méndez et al., 2011).

Entendiendo que las estadísticas descritas en la literatura son una estimación de la data recopilada de la población de estudio. Hay una discrepancia en la supervivencia de las personas que padecen la enfermedad según el país de tratamiento. En el año 2014, se describió que para el periodo del 2005 al 2009, alrededor del 20% de los adultos diagnosticados con leucemia en Japón sobrevivieron 5 años, a diferencia de Europa y Estados Unidos donde el 50% de los pacientes diagnosticados sobrevivieron este mismo periodo de tiempo. Estos tres países tienen un sistema sólido de investigación y tratamiento del cancer (CONCORD-2, 2015).

El Instituto Nacional de Cancerología en Colombia entre los años 2001 y 2005, realizó un estudio de la supervivencia en adultos diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda de novo. En el mismo, el 36% de los pacientes recayó antes de iniciar la fase de mantenimiento y sólo el 20% estaban vivos a los tres años (Combariza et al., 2007).

Panamá cuenta con atención de todos los pacientes diagnosticados de LLA en dos instalaciones: el Instituto Oncológico Nacional (ION) y la Caja de Seguro Social (CSS). El ION, patronato del Ministerio de Salud de Panamá, se encarga de la atención de toda la población que no cuenta con seguridad social aproximadamente 21.9% mientras que la la CSS (78.1%) atienden a todos los pacientes con seguridad social a nivel nacional. Actualmente, hay pocos estudios clínicos de estos pacientes en el país que nos permitan valorar el comportamiento de las intervenciones que se realizan. Según estadísticas de la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud se presenta para el año 2018 una tasa cruda de mortalidad de 4.0 por 100,000 habitantes (IARC, 2018).

Actualmente, se utilizan estadísticas globales extrapoladas a esta población para estratificar, determinar los tratamientos y el pronóstico de los pacientes. Hay vacíos en la data panameña de la enfermedad, se desconocen los factores que inciden en las estadísticas de supervivencia. Ante lo expuesto anteriormente, cabe la interrogante:

¿Qué factores están asociados a la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en Panamá

1.1 Justificación

Aproximadamente 4 de 10 personas con leucemia linfoblástica (LLA) son adultos (ASCO, 2012). La LLA en el adulto es una enfermedad agresiva, a diferencia de la LLA en niños que posee un 90% de curación (Inaba, Greaves, & Mullighan, 2013). En Estados Unidos (EE.UU.) esta enfermedad posee predominancia en hispanos y blancos. Según los casos del 2012 al 2016, en los EE.UU. se presentó una incidencia de LLA de 1.7 por 100,000 personas por año. Actualmente, 68.6% de las personas sobreviven a la enfermedad posteriormente de ser diagnosticadas (en qué tiempo?), existiendo una prevalencia de 95,764 personas (SEER, 2012).

La trascendencia que representa la LLA en el adulto, amerita una intervención inmediata en cuanto a la terapéutica, estudios diagnósticos y pronósticos. En el contexto económico, a manera de referencia, en los Estados Unidos de Norteamérica el costo total del tratamiento es un adulto está estimado en USD 85,326 dólares en el año 2008, situando a la leucemia en el quinto lugar de las enfermedades más costosas en términos de cuidados hospitalarios por paciente (Newton, McCann, Welner, & Ougari, 2008). En Francia, un paciente en recaída de esta enfermedad representa un costo medio por hospitalización de €31,067 y el costo promedio de hospitalización por paciente de €66,842 con estancia hospitalaria de aproximadamente 2.5 meses en promedio (Dombret et al., 2015). En Portugal, en el año 2015, se estimaron costos directos de la LLA a 13.1 millones de euros, y 2.1 millones de euros de costos indirectos. En este país la LLA fue igualmente responsable de 1.146 de años de vida perdidos por discapacidad (AVAD) de la cual un 69% representan los adultos (Paquete et al., 2017).

A pesar de la baja prevalencia de LLA, la alta carga de enfermedad y el alto costo que representa cada paciente determina la seriedad y justifica una atención de los tomadores de decisiones (Paquete et al., 2017). En Panamá no se cuenta con estimaciones de costos directos e indirectos de esta enfermedad por paciente.

En la esfera social, la LLA trastoca una etapa etaria de productividad laboral y, por ende, conlleva a una incapacidad prolongada de hasta un año con salario devengado y posteriormente sin derecho hasta evaluación por pensión de invalidez según el reglamento de la institución encargada de la seguridad social en Panamá, la CSS. Esta situación limita la entrada económica a la unidad familiar, además, un pronóstico de tiempo determinado de hasta cinco años representa: "incertidumbre por el futuro, periodos de ansiedad, periodos de tristeza y estados depresivos", sobre todo, el miedo a morir (Nondedeu Arráez, 2011).

En cumplimiento de las las políticas nacionales de salud y la Agenda Nacional de Prioridades de Investigación para la salud del Ministerio de Salud de Panamá, se hace necesario el estudio de los factores de riesgo relacionados con el cáncer como un tema de Categoría A, sub prioridad clasificada como crítica (MINSAL, 2016). Según el estudio de la Carga global de Enfermedades, en el año 2017 una persona que es diagnosticada de LLA en Estados Unidos presenta 21.14 de AVAD/100,000 habitantes, a diferencia de una persona que es diagnosticada en Panamá con una cantidad de 63.91 AVAD/100,000 habitantes; esto representa la diferencia en la carga de enfermedad de una persona según lugar diagnóstico y tratamiento. (Kyu et al., 2018).

Anualmente se estima una incidencia acumulada de 60 casos diagnosticados aproximadamente en todo el país para el año 2014. La evidencia científica es escasa en cuanto al conocimiento de los factores asociados a la supervivencia en Panamá, por ende, todo esfuerzo para determinar estrategias incidentes en el tema se hace imperante.

1.2 Propósito

Los resultados obtenidos serán presentados ante el rector de la salud panameña, el Ministerio de Salud; ante los directivos del Instituto Oncológico Nacional y directivos de la Caja de Seguro Social, para dirigir nuevos estudios, revisiones de protocolos pronósticos, diagnósticos y de tratamiento; y el inicio de trabajo colaborativo y multidisciplinario.

Conocer los factores asociados a la mortalidad de este tipo de pacientes podrá establecer una base para próximas investigaciones, disminuir los AVAD producto de la LLA en Panamá apoyando medidas preventivas y de planificación.

Por último, sin ser menos importante, el propósito va dirigido al aumento de información disponible de la LLA que permita mediante una investigación analítica generación de estadísticas comparables internacionalmente con el fin de cumplir el objetivo de salud universal sin inequidades.

1.3 Marco Teórico

La LLA constituye una expansión clonal maligna de una etapa temprana de la hematopoyesis linfoide, expresada por una detención en la diferenciación celular, con proliferación y crecimiento no controlado de células leucémicas que se originan en la médula ósea (MO) y que luego se diseminan a sangre periférica (SP), bazo, ganglios y al resto de los tejidos. Las causas de la aparición de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto hasta el momento se desconocen. Su presentación clínica es inespecífica aunque se caracteriza en la mayor parte de los casos por una sintomatología tipo B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso), sangrados petequiales, equimosis, dolor abdominal, entre otros.

Tasa de Mortalidad. Según el Instituto Nacional del Cancer de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) se define mortalidad como el estado de morir y la misma puede ser estudiada como tasa de mortalidad para referirnos a un número de defunciones en cierto grupo de personas en un determinado tiempo. Se estima que en Estados Unidos para el año 2019 habrán 1500 muertes por este diagnóstico (PQD,2002).

Tasa de Supervivencia

El Instituto Nacional del Cancer de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) define tasa de supervivencia como: “Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad como el cáncer”. La tasa de supervivencia general o tasa de supervivencia a cinco años, en la mayor parte de los estudios se refieren a un tiempo determinado de 5 años, sin embargo, se estudia la supervivencia también en un periodo de tres años para la misma cohorte u otra de pacientes estudiada.

Si bien los estudios indican que la mayoría de los adultos que son diagnosticados con LLA entran en remisión completa (RC), solo de un 30% al 40% sobreviven 5 años. Los factores como la edad, el recuento de glóbulos blancos, el tiempo hasta la RC, el inmunofenotipo de la enfermedad, la citogenética y las anomalías moleculares se utilizan para estratificar e

identificar grupos de riesgo con probabilidades de supervivencia que van desde menos del 20% a más del 50% (Bassan et al., 2009).

En un estudio realizado con 204 pacientes adultos con diagnóstico de LLA de novo y tratados con esquema de quimioterapia Hyper-CVAD (defina las siglas), los menores de 30 años tuvieron una supervivencia estimada a cinco años de 54%, y los mayores de 60 años una supervivencia a 3 años de 25 % (Kantarjian et al., 2000). Lo que demuestra la supervivencia en adultos varía dependiendo de factores que se asocian a la misma.

Diagnóstico de Novo de Leucemia Linfoblástica Aguda

Según la OMS, una persona diagnosticada de LLA de novo además de un historial y un examen físico compatible con la enfermedad, debe incluir una demostración de más de 20% de linfoblastos en la revisión hematopatológica de la médula ósea. Otros estudios diagnósticos incluyen: estudio de inmunofenotipo, estudio del cariotipo y una caracterización del clon leucémico de la enfermedad mínima residual.

Se debe evaluar un conteo sanguíneo completo con diferencial, la química sérica (que incluye ácido úrico, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, potasio, fosfato, calcio, bilirrubina y transaminasas hepáticas). Fibrinógeno y pruebas de coagulación (WHO, 2016). Todos estos estudios complementarios son necesarios para el manejo del paciente, junto a los resultados acordes a la expansión clonal de las células leucémicas linfoides inmaduras o blásticas.

Edad

Según la Real Academia Española de la Lengua, la edad es entendida como el tiempo vivido de una persona que para factores prácticos globalmente se contabiliza en años desde el momento de nacimiento. Según la guía de manejo clínico de enfermedades hematológicas del CHDrAAM, la supervivencia global de los pacientes disminuye de 34-57% por debajo de 30 años a 15-17% arriba de los 50 años. En un estudio descriptivo efectuado en Suecia en el año 2017, de una población de adultos mayores entre 55 a 85 años estudiada en el periodo del 2005 al 2012 se concluye que a mayor edad el resultado de los pacientes

es sombrío independientemente de la genética y a pesar de un tratamiento adaptado a la edad (Kozlowski et al., 2017). Por ende, los adultos mayores de 55 años son categorizados con un pronóstico desfavorable y una probabilidad del 20% de supervivencia en 3 años, mientras que los adolescentes y los adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) tienen un mejor pronóstico (Bassan & Hoelzer, 2011). Sin embargo, entre los años 2001 y 2005, se le da seguimiento a pacientes diagnosticados con LLA de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, en estos, no hubo diferencias en las tasas de remisión, en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad entre los sujetos mayores y menores de 50 años, además solo el 20% estaban vivos a los tres años (Combariza et al., 2007).

La base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) define al paciente de oncología de adolescente mayor y adulto joven (AYA) como uno diagnosticado a entre los 15 y los 29 años de edad. En este grupo de pacientes en particular, debe segregarse como un grupo de edad distinto ya que estos pacientes tienen necesidades médicas y psicosociales únicas. Además de la frecuencia de distribución que es dramáticamente diferente en todo el espectro de edad de la población AYA; problemas biológicos relacionados con la edad como fertilidad y efectos secundarios del tratamiento a largo plazo; o bien problemas sociales, tales como problemas financieros, apoyo psicosocial y adherencia a la terapia están siendo grandemente estudiados para la toma de decisiones de tratamiento.

Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis se refiere a un conteo de leucocitos aumentado en sangre periférica con respecto al nivel normal. Los niveles de leucocitos en sangre periférica se encuentran normalmente $7.5 \times 10^9/L$ (mínimo: $4.5 \times 10^9/L$ a máximo: $11.5 \times 10^9/L$). Una cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico (menos de 30, 50 o $100 \times 10^9/L$) está asociada a una tasa mayor de recaídas. Esto especialmente cierto en las LLA de células B precursoras (CSS, 2011).

En un estudio prospectivo multicéntrico, 368 pacientes con LLA entre 15 y 65 años de edad fueron tratados con un régimen intensificado de inducción y reinducción; 272 (73.9%) lograron remisión completa (RC) y la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue de 39%. Los factores pronósticos desfavorables para la duración de la remisión fueron la edad (> 35 años) y el recuento de leucocitos superior $30 \times 10^9 /L$ leucocitos ($P = .0112$) (D. Hoelzer et al., 1988). Por otro lado, Kantarjian y su grupo de estudio en el año 2000 con que de una población de 204 pacientes con esta enfermedad y tratados con HyperCvad, los 16 pacientes con leucocitosis mayor de $100 \times 10^9/L$ tuvieron una supervivencia a los tres años de 37% comparado con 50% en el grupo restante (valor de $p=.20$).

En muchos, pero no en todos los estudios, el punto de corte para la LLA de alto riesgo ha sido de $30 \times 10^9 /L$ leucocitos para precursores de células B y de $100 \times 10^9 /L$ para precursores de células T (Bassan & Hoelzer, 2011).

El Instituto Nacional de Cancerología de Colombia encontró que los pacientes con un conteo de leucocitos mayor de $30 \times 10^9/L$ tuvieron una reducción en la tasa de RC al 12% y en la mediana de supervivencia global de 4.8 meses (Combariza et al., 2007).

Citogenética

EL cariotipo constituye un factor importante en la LLA. Los datos citogenéticos de 1522 pacientes adultos inscritos en el “Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial” presentaron la incidencia y asociaciones clínicas de más de 20 anomalías cromosómicas específicas. En este estudio pacientes con un cromosoma philadelphia (Ph), $t(4; 11)(q21; q23)$, $t(8; 14)(q24.1; q32)$, cariotipo complejo (5 o más anomalías cromosómicas) o hipodiploidía baja / casi triploidía (Ho -Tr) todos tuvieron tasas de supervivencia general inferiores en comparación con otros pacientes. En cambio, los pacientes con hiperdiploidía alta o $del(9p)$ tuvieron un mejor resultado. El análisis multivariado del estudio demostró que la relevancia pronostica de la $t(8; 14)$, cariotipo complejo y Ho-Tr fue independiente de otras variables que son profundamente estudiadas como la edad y la hiperleucocitosis. Se demuestra que los subgrupos citogenéticos distintos del cromosoma Ph pueden y deben utilizarse para estratificar a los adultos con ALL en ensayos futuros (Moorman et al., 2007).

La Leucemie Aigue Lymphoblastique de l'Adulte (LALA) reveló la relación entre la hipodiploidía con 30 a 39 cromosomas y la casi triploidía en 24 de 623 adultos con presentación de LLA. Estos pacientes presentaron fenotipo de células B, leucocitosis baja y mal pronóstico comparable a la de los pacientes con Ph (+) tratados de acuerdo con el mismo protocolo por lo cual concluyen que aparte del Ph(+) la hipodiploidía con 30 a 39 cromosomas o casi triploidía debe considerarse como un nuevo factor de alto riesgo en la estratificación del riesgo de los protocolos de LLA en adultos (Charrin et al., 2004).

La importancia del estudio de la citogenética como un factor asociado a la supervivencia se evidenció, al igual, en el estudio de 200 pacientes con LLA de 15 a 65 años de edad inscritos en el estudio Southwest Oncology Group (SWOG) -9400. La supervivencia general (SG) disminuyó significativamente con la edad ($P = .009$) y varió con la categoría de cariotipo ($P < .001$). En este estudio se concluyó que la edad no es un factor pronóstico significativo destacando la citogenética como el factor pronóstico más importante en la LLA en adultos (Pullarkat, Slovak, Kopecky, Forman, & Appelbaum, 2008).

Inmunofenotipo

El estudio de los antígenos en las células blásticas ha permitido diferenciar la LLA en 2 estirpes: de estirpe B (pro-B, pre-B y B) y de estirpe T (pro-T, pre-T, cortical y T). El linaje de las células B representan aproximadamente el 75% de los casos mientras que el 25% restante comprende la LLA de linaje de células T.

Dentro del linaje de las células B, el perfil de los marcadores de la superficie celular difiere según la etapa de maduración de las células B, que incluye las células B precursoras tempranas (células pro-B), las células pre-B y las células B maduras. La LLA pro-B se caracteriza por la presencia de desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), la expresión de CD19 / CD22 / CD79a y la ausencia de CD10 (anteriormente denominado antígeno de LLA común). Esta representa un pronóstico desfavorable. La LLA de células pre-B se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas citoplásmicas y la expresión de CD10 / CD19 / CD22 / CD79. La LLA de células B maduras muestra positividad para las inmunoglobulinas de superficie y las cadenas ligeras lambda o kappa clonales, y es negativa para TdT (NCCN, 2019). Un fenotipo pro-B negativo para CD10 es de alto riesgo

especialmente cuando se asocia con t (4; 11) / abn q23. La LLA común con Ph negativo (CD10 +) con leucocitos inferior a $30 \times 10^9 / L$ es el riesgo estándar. El antígeno CD20 se expresa en casi la mitad de la LLA de estirpe B y puede ser pronóstico adverso (Bassan & Hoelzer, 2011).

En el estudio GMALL se trató una cohorte de 744 pacientes entre (15 a 55 años) con diagnóstico de T-ALL de acuerdo a los subtipos inmunológicos. Se subclasificaron en T-ALL temprana (sCD3-, CD1a-), T-ALL tímico (sCD3 - / +, CD1a +) y T-ALL madura (sCD3 +, CD1a). La tasa de RC más baja en la T-ALL temprana se debió principalmente a la muerte temprana (19%). La tasa de supervivencia general a los 10 años para todos los pacientes fue del 47% (Hoelzer et al., 2009).

Lugar de procedencia geográfica.

Para responder a panoramas actuales de aumento de las enfermedades no transmisibles se debe en lo posible desarrollar estrategias sobre los factores asociados a la enfermedad. Para ello aparte de estudiar los factores biológicos se debe tomar en cuenta los factores de intervenciones de salud pública: mejoramiento de los servicios de salud, prestaciones económicas, y lugar de procedencia geográfica. (Olusoji Adeyi Owen Smith Sylvia Robles, 2007). En una publicación de conceptos y estrategias de LLA del Departamento de Salud de los Estados Unidos, se describe la frecuencia de la enfermedad aumentada entre caucásicos, en sociedades ricas y en las zonas urbanas (Faderl et al., 2010).

En los años 2003-2007 se realizó un estudio en 184 países para describir los patrones epidemiológicos de la leucemia. Se estudiaron 717 863 casos donde se observó variaciones substanciales de la incidencia entre y dentro de las regiones mundiales. Las tasas de incidencia de leucemia más altas se estimaron en Australia, Nueva Zelanda, América del Norte, y Europa occidental, y el más bajo se registró en África occidental (Miranda-Filho et al., 2018). Aunque las disparidades geográficas atribuidas al aumento de incidencia de esta enfermedad están explicadas muy probablemente por el acceso a los servicios de la salud, economía o entorno ambiental es necesario considerarlas para determinar en que grado se asocian a la supervivencia general de estos pacientes

1.4 Hipotesis

Edad

H0= No hay asociación entre la edad y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Ha= Hay asociación entre la edad y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Hiperleucocitosis

H0= No hay asociación entre la hiperleucocitosis y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Ha= Hay asociación entre la hiperleucocitosis y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Citogenética

H0= No hay asociación entre la citogenética y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Ha= Hay asociación entre la citogenética y la mortalidad los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Inmunofenotipo

H0= No hay asociación entre el inmunofenotipo y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Ha= Hay asociación entre el inmunofenotipo y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Lugar de Procedencia

H0= No hay asociación entre el lugar de procedencia y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Ha= Hay asociación entre el lugar de procedencia y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo

1.5 Objetivos De La Investigación

Objetivo General

Analizar los factores asociados a la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en Panamá. 2014-2018.

Objetivos Específicos

1. Determinar que asociación hay entre la **edad** y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.
2. Identificar si hay relación entre la **hiperleucocitosis** y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.
3. Identificar la asociación entre la **citogenética** y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.
4. Estimar la asociación entre el **inmunofenotipo** y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.
5. Identificar si hay relación entre el **lugar de procedencia** y la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo.

Capítulo 2 : Metodología

2.1 Descripción Del Área Del Estudio Y El Universo De Estudio

Área De Estudio: Salud pública y Oncohematología.

Localidad Del Estudio: Esta investigación se llevó a cabo en las dos instituciones públicas que prestan el servicio de salud a nivel nacional para el diagnóstico y manejo de la LLA. El Instituto Oncológico Nacional, hospital de tercer nivel de atención, patronato del Ministerio de Salud; encargado de la atención a nivel nacional de todos los pacientes de LLA que no cuentan con seguridad social. Y el Complejo Hospitalario “Dr. Arnulfo Arias Madrid”, hospital de tercer nivel de atención fundado desde el año 1962, perteneciente a la Caja de Seguro Social (CSS); entidad autónoma de la seguridad social a nivel nacional.

Universo De Estudio: todos los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados por Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el ION y el CHDrAAM desde los años 2014 hasta el año 2016.

2.2 Tipo De Estudio

- Debido a los datos recolectados, al universo estudiado, y para obtener una mayor muestra de estudio; se procedió a realizar el estudio de dos cohortes históricas:
 - los factores asociados a la mortalidad a cinco años del grupo de pacientes diagnosticados de LLA novo en el año 2014 . Mortalidad a cinco años
 - y posteriormente, los factores asociados a la mortalidad a tres años de los pacientes diagnosticados de LLA de novo entre los años 2014 al 2016. Mortalidad a tres años.

Para la entrada y salida del estudio de Mortalidad a 5 años:

- Para la entrada a la cohorte se estableció aquel paciente de 15 o más años de edad con diagnóstico de LLA de novo en el año 2014 en el ION o en el CHDrAAM .
- Para la salida de la cohorte: Paciente de 15 o más años de edad con diagnóstico de LLA de novo en el año 2014 en el ION o en el CHDrAAM que falleció durante el seguimiento quinquenal desde el año en que se diagnosticó.

Criterio de inclusión:

1. Tener 15 o más años de edad.
2. Tener diagnóstico de LLA de novo consignado en el expediente físico y/o electrónico según las guías clínicas de cada institución.

Criterios de exclusión:

1. Que los pacientes hayan abandonado tratamiento y por ende el ION o el CHDrAAM no le haya dado seguimiento.
2. Que se encuentren historias clínicas sin las variables estudiadas documentadas.
3. Que tengan diagnóstico de Linfoma de Burkitt.
4. Tener otro cáncer diagnosticado previamente a la LLA.
5. Fallecimiento por causa externa (accidentes y violencias) o dentro de las 48 horas de haber sido diagnosticado.

Para el estudio de la mortalidad a tres años:

- Para la entrada a la cohorte se estableció aquel paciente de 15 o más años de edad con diagnóstico de LLA de novo desde el año 2014 al año 2016 en el ION o en el CHDrAAM .
- Para la salida de la cohorte: Paciente de 15 o más años de edad con diagnóstico de LLA de novo desde el año 2014 al año 2016 en el ION o en el CHDrAAM que falleció durante el seguimiento de tres años desde el año en que se diagnosticó.

Criterio de inclusión:

3. Tener 15 o más años de edad.
4. Tener diagnóstico de LLA de novo consignado en el expediente físico y/o electrónico según las guías clínicas de cada institución.

Criterios de exclusión:

1. Que los pacientes hayan abandonado tratamiento y por ende el ION o el CHDrAAM no le haya dado seguimiento.
2. Que se encuentren historias clínicas sin las variables estudiadas documentadas.
3. Que tengan diagnóstico de Linfoma de Burkitt.
4. Tener otro cáncer diagnosticado previamente a la LLA.
5. Fallecimiento por causa externa (accidentes y violencias) o dentro de las 48 horas de haber sido diagnosticado.

2.3 Definicion Operacional De Las Variables

Nombre	Tipo de variable	Escala	Definición operacional	Medición:
Variable Dependiente				
Mortalidad a cinco años	Cualitativa	Nominal	<p>Según el NIH se define: como el estado de morir y se puede estudiar en un determinado periodo de tiempo.</p> <p>Se utilizará un periodo de cinco años para los pacientes diagnosticados en el año 2014 así:</p> <p>1.Murió: el paciente se encuentra fallecido antes de los cinco años de haber sido diagnosticado.</p> <p>2.No murió: el paciente continúa vivo a los cinco años de diagnóstico.</p>	<p>1. Murió</p> <p>2. No murió</p>
Mortalidad a tres años	Cualitativa	Nominal	<p>Según el NIH se define: como el estado de morir y se puede estudiar en un determinado periodo de tiempo.</p> <p>Se utilizará un periodo de tres años para los pacientes diagnosticados</p>	<p>1. Murió</p> <p>2. No murió</p>

			entre el año 2014 y 2016 así: 1.Murió: el paciente se encuentra fallecido antes de los tres años de haber sido diagnosticado. 2.No murió: el paciente continúa vivo a los tres años de diagnóstico.	
Variables Independientes				
Edad	Cuantitativa	razón	Tiempo vivido en años de una persona desde el momento de nacimiento. La base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) define al paciente de oncología de adolescente mayor y adulto joven (AYA) como uno diagnosticado a los 15–29 años de edad. La OMS a su vez define adulto mayor a la	1. Adolescente Mayor y Adulto joven 2. Adulto 3. Adulto mayor

			<p>persona con mayor de 60 años.</p> <p>Se clasificará esta variable en tres grupos:</p> <p>1. Adolescente Mayor y Adulto joven: de 15 a 29 años.</p> <p>2. Adulto: de 30 a 59 años.</p> <p>3. Adulto mayor: de 60 años y más</p>	
Hiperleucocitosis	Cuantitativa	Razón	<p>Conteo de leucocitos aumentado en sangre periférica con respecto al nivel normal.</p> <p>1. Menor de $30 \times 10^9/L$</p> <p>2. Entre 30×10^9 y $100 \times 10^9/L$</p> <p>3. Mayor de $100 \times 10^9/L$</p>	<p>1. Menor de $30 \times 10^9/L$</p> <p>2. Entre 30×10^9 y $100 \times 10^9/L$</p> <p>3. Mayor de $100 \times 10^9/L$</p>
Citogenética	Cualitativa	Nominal	<p>Es el estudio de los genes de las células blásticas que generaron la LLA. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica así:</p> <p>1. Cariotipo de mejor pronóstico</p>	<p>1. Cariotipo de mejor pronóstico</p> <p>2. Cariotipo de peor pronóstico</p> <p>3. Normal</p> <p>4. Sin Cariotipo.</p> <p>5. Otros</p>

			<ol style="list-style-type: none"> 1. T(12;21)(p13;q22) 2. Más de 50 cromosomas (hiperdiploidía) 2. Cariotipo de peor pronóstico: <ul style="list-style-type: none"> • El cromosoma Filadelfia: t(9;22)(q34;q11) • t(4;11)(q21;q23) • Una translocación que implica al cromosoma 14 • Amplificación de parte del cromosoma 21 • Menos de 44 cromosomas (hipodiploidía) • 5 o más cambios cromosómicos (cariotipo complejo) <p>Los cariotipos normales serán descritos como</p>	
--	--	--	--	--

			normal y aquellos que no lo tengan como “sin cariotipo”; los cariotipos que no cumplan como mejor o peor pronóstico se consideran “otros”.	
Inmunofenotipo	Cualitativa	Nominal	<p>Se define como los antígenos de superficie que presentan las células blásticas de acuerdo a su linaje, o tipo de célula de la cual proviene su diferenciación.</p> <p>La elección del panel diagnóstico puede variar entre instituciones y laboratorios, en general, para la clasificación de leucemias linfoblásticas se incluyen anticuerpos para antígenos de:</p> <p>1. Estirpe B: CD10, CD20, CD22, CD19, CD34</p> <p>2. Estirpe T: CD2, CD3, CD5, CD7, CD34 y Tdt</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estirpe B 2. Estirpe T
Lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal	Se entenderá el lugar de procedencia como el	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bocas del Toro 2. Coclé

		<p>lugar geográfico donde se encuentra su residencia habitual que según Principios y recomendaciones para los censos de población y habitación de la Organización de Naciones Unidas se define como el lugar en que la persona ha vivido de forma ininterrumpida durante al menos los últimos 12 meses. Esto sin contar las ausencias de este lugar por motivos laborales o de vacaciones. O donde existe la intención de vivir durante al menos 12 meses.</p> <p>Para fines del estudio se estudiarán por provincias el lugar de procedencia. Al 27 de febrero de 2018, la <i>división político-administrativa</i> de la República de <i>Panamá</i> comprende 10 provincias y 3</p>	<p>3. Colón 4. Chiriquí 5. Darién 6. Herrera 7. Los Santos 8. Panamá 9. Panamá Oeste 10. Veraguas 11. Guna Yala 12. Emberá-Wounaan 13. Ngäbe-Buglé</p>
--	--	--	--

			comarcas con nivel de provincia.	
			1. Bocas del Toro	
			2. Coclé	
			3. Colón	
			4. Chiriquí	
			5. Darién	
			6. Herrera	
			7. Los Santos	
			8. Panamá	
			9. Panamá Oeste	
			10. Veraguas	
			11. Guna Yala	
			12. Emberá- Wounaan	
			13. Ngäbe-Buglé	

2.4 Procedimiento De Recoleccion De Datos

Se realizó el estudio desde el año 2014 al 2018 con el universo de todos los pacientes diagnosticados de LLA de novo desde el año 2014 al 2016 en el ION y en el CHDRAAM.

Posterior a la aprobación del protocolo el Comité de Bioética del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

- Se identificó mediante solicitud el listado de pacientes con LLA a partir del año 2104 hasta el año 2018. Se dirigió la solicitud a:
 - Departamento de Expediente electrónico XHIS del CHDrAAM.
 - Servicio de Hematología del ION
 - Se realizó la revisión de los expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes de ambas instituciones.
 - Revisión del sistema de información y registros administrativos del laboratorio hematología especial del CHDrAAM para recabar los datos a estudiar.
 - Revisión de registros administrativos del laboratorio del servicio de hematología del ION.
 - Se utilizó el instrumento físico (Ver ANEXO 1) para la recolección de los datos.
 - Se utilizó el programa Epi Info para la recolección y análisis de las variables descritas.
-
- En el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid se obtuvo un listado de 160 pacientes de una base de 54,320 observaciones en formato de excel solicitada al XHIS. De este primer listado y, posterior a la revisión y aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se dispuso de un primera muestra de 30 pacientes con las variables de edad y procedencia. Seguido a esta primera etapa, se revisó una base de 1,456 casos en el servicio de hematología para una muestra acumulada de 39 casos con las mismas variables. Las variable de la mortalidad fue obtenida de la revisión de los registros

- administrativos (hojas de quimioterapia) del departamento de enfermería del servicio de hematología, la medición de los leucocitos se obtuvo del programa MODULAB del Laboratorio de Hematología Especializada y de revisión de archivos administrativos. Por último, la citogenética, se obtuvo de una base de datos en Microsoft Access en el Servicio de Hematología. Las fechas de diagnóstico y de defunción fueron obtenidas del expediente electrónico y archivos administrativos del servicio de Hematología.
- En el Instituto Oncológico Nacional, se revisó un listado en excel de los censos hospitalarios de la enfermedad de estudio de los años 2014 al 2018. De un total de 1,405 entradas se ingresaron a la cohorte un total de 45 pacientes. Posteriormente, de la revisión individual del expediente electrónico hospitalario se pudo recabar la fecha de diagnóstico, defunción, edad, citogenética, leucocitosis y procedencia. Las variables que en un momento no se encontraban se recabaron de la revisión de expediente con Registros Médicos y revisión de los registros administrativos del Laboratorio de Criopreservación (solo inmunofenotipo).

Se obtuvo un total de 25 pacientes diagnosticados en el año 2014 y seguidos hasta el año 2018. Y un total de 82 pacientes ingresados a la cohorte de tres años de seguimiento desde el año 2014 al año 2016. Se descartaron dos casos por no contar con las variables del estudio.

2.5 Procedimiento Para Garantizar Aspectos Éticos

Esta investigación fue observacional. Se revisaron fuentes secundarias de información como los expedientes clínicos y los resultados de los laboratorios de los pacientes. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos de la investigación, y no se divulgó ninguna información que permitiese identificar a los sujetos del estudio.

Se solicitó el aval a ambas instituciones a través de los Departamentos de Docencia donde se realizó la investigación y se presentó al Comité de Bioética, para su revisión y refrendo. Esta investigación se realizó por autogestión de la investigadora con fines académicos, los datos obtenidos se presentarán a los docentes, a las autoridades del ION, de la CSS, del MINSA , y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

La información recolectada permanecerá por 5 años guardada y custodiada por el Departamento de Docencia e Investigación de esta institución. Luego de este tiempo los documentos recolectados serán descartados mediante incineración o trituración.

Se cumplió con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y Criterios Éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

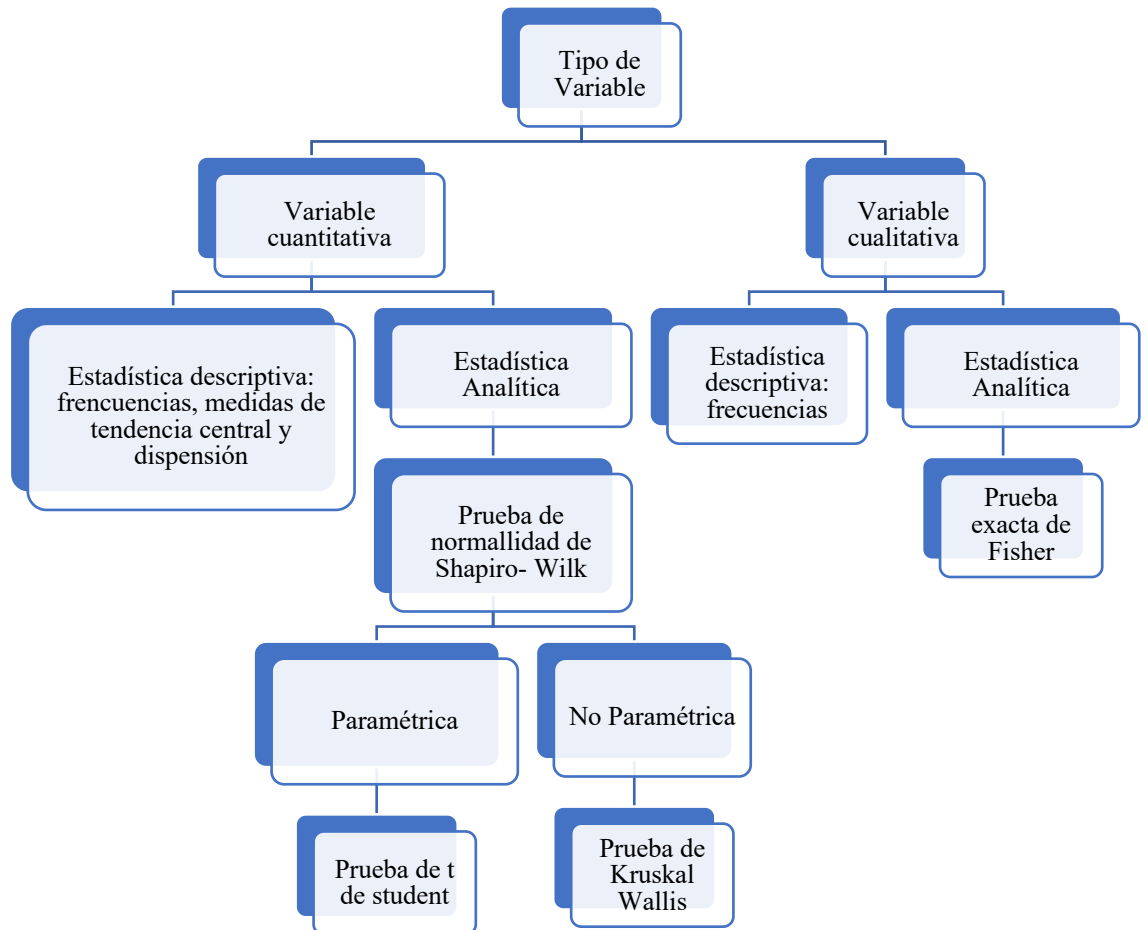
2.6 Plan de Análisis De Resultados

Se analizó cada cohorte individualmente. Se realizó primero un análisis descriptivo con proporciones y frecuencias para todas las variables y, además, medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las variables de edad y leucocitosis.

Posteriormente se establecieron pruebas estadísticas dependiendo del tipo de variable y la distribución en caso tal era cuantitativa. Para las variables cuantitativas se estableció la prueba de Shapiro-Wilk para establecer si eran o no paramétricas. Se realizó la prueba del t-student para las variables cuantitativas paramétricas y la prueba de Kruskal- Wallis para las no paramétricas con más de dos categorías.

Para las variables cualitativas, se estableció la prueba del test exacto de fisher por ser cohortes de menor tamaño y tener menos de 5 datos por subcategoría. Por último, para explicar la variable significativa sobre la variable dependiente se estableció un modelos de regresión logística tipo logit.

Ilustración 1. Esquema de análisis de los resultados del estudio de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en Panamá. 2014-2018



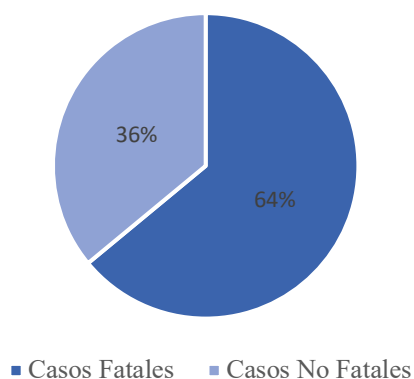
Fuente: Elaboración propia del autor de la investigación.

Cápítulo 3: Resultados

3.1 Mortalidad A 5 Años

De los 25 pacientes diagnosticados con LLA en el año 2014, un total de 16 (64.0 %) fueron casos fatales y 9 (36.0%) casos no fatales en el periodo de seguimiento de 5 años (Ver Gráfica 1).

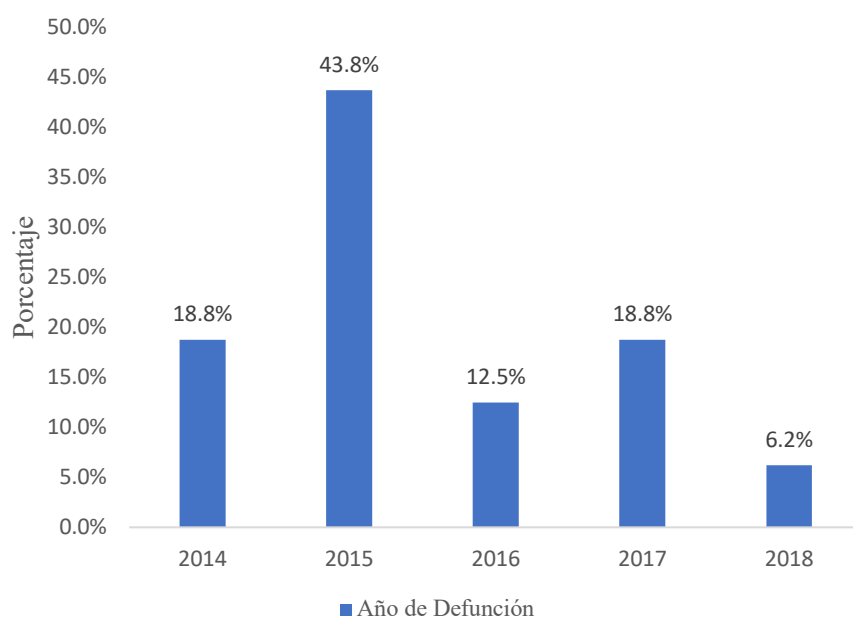
Gráfica 1. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según mortalidad en cinco años de seguimiento. 2014-2018.



Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Del 64% (16) de pacientes que fallecieron en el periodo de seguimiento del año 2014 al año 2018; el 18.8% (3) falleció en el año 2014, 43.8% (7) falleció en el año 2015 y el 12.5% (2), 18.8% (3), y el 6.2% (1) se distribuyó en los siguientes tres años de seguimiento, 2016, 2017 y 2018; respectivamente (Ver Gráfica 2).

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según año de defunción. 2014-2018.



Fuente: Información recolectada de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Tabla 1. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá por variable de estudio. 2014-2018

Variables	Categorías	n	%
Edad	Adolescente Mayor y Adulto Joven	11	44.0
	Adulto	12	48.0
	Adulto Mayor	2	8.0
Hiperleucocitosis	Menor de $30 \times 10^9/L$	18	72.0
	Entre $30 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$	5	20.0
	Mayor de $100 \times 10^9/L$	2	8.0
Citogenética	Mejor Pronóstico	0	0
	Peor Pronóstico	7	28.0
	Normal	7	28.0
	Sin Cariotipo	9	36.0
	Otros	2	8.0
Inmunofenotipo	Estirpe B	24	96.0
	Estirpe T	1	4.0
Procedencia	Coclé	1	4.0
	Colón	2	8.0
	Darien	1	4.0
	Herrera	1	4.0
	Los Santos	4	16.0
	Ngobe Buglé	1	4.0
	Panamá	13	52.0
	Veraguas	1	4.0
	Panamá Oeste	1	4.0

Fuente: Información recolectada de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Edad

Los adolescentes mayores y adultos jóvenes representan el 44% (11) de la población, los adultos el 48% (12) y los adultos mayores 8% (2) (Ver Tabla 1).

Tabla 2. Mortalidad de los Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según grupo de edad. Panamá. 2014-2018.

Variable	Categorías	Casos Fatales n (%)	Casos no Fatales n (%)
Edad	Adolescente Mayor y Adulto Joven	6 (54.5)	5 (45.6)
	Adulto	8 (66.6)	4 (33.3)
	Adulto Mayor	2 (100.0)	0(0)

Fuente: Información recolectada de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

La población en general tuvo una promedio de 37.4 años DE(16.0). El promedio de la edad del grupo de adolescentes mayores y adultos jóvenes fue 23.6 años DE(5.9), de los adultos 45.4años DE(10.8), y del adulto mayor 71.5 años DE(2.1).

Del 64.0% (16) de los pacientes que fallecieron: 24.0%(6) fueron adolescentes mayores y adultos jóvenes, 32.0 % (8) adultos y 8% (2) adultos mayores. Al culminar el seguimiento de los cinco años, un 36.0% (9) sobrevivió, de los cuales 20.0% (5) fueron de adolescentes mayores y adultos jóvenes y un 16.0% (4) adultos. El 100% (2) de los adultos mayores diagnosticados fallecieron. (Ver Tabla 2).

Para establecer una análisis inferencial se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para conocer distribución de los datos. La variable edad resultó con un valor p mayor a 0.05 (p=0.12), por ende, la variable presenta una distribución normal. Posteriormente se

realizó la prueba de t-student para única muestra de varianza conocida con un valor $p=1.5e-31$. Lo cual representa el rechazo de la hipótesis nula por su significancia estadística.

Hiperleucositosis

La mediana de leucocitosis de la cohorte fue de $14.8 \times 10^9/L$ IQR(3.0 - 35.7).

El 72.0% (18) de los pacientes que presentaron menos de $30 \times 10^9/L$ leucocitos con una mediana de $5.78 \times 10^9/L$ IQR(2.4 – 16.3) leucocitos. El grupo que presentó de $30 \times 10^9/L$ a $100 \times 10^9/L$ leucocitos tuvo una mediana de $52.3 \times 10^9/L$ IQR(49.0 – 65.2) leucocitos y finalmente el porcentaje de pacientes que debutó con más de $100 \times 10^9/L$ leucocitos una mediana de $257.2 \times 10^9/L$ IQR(188.0– 326.33). (Ver Tabla 1).

Tabla 3. Mortalidad de Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según leucocitosis. Panamá. 2014-2018.

Variable	Categorías	Casos Fatales n (%)	Casos no Fatales n (%)
Hiperleucocitosis	Menor de $30 \times 10^9/L$	12 (66.7)	6 (33.3)
	Entre $30 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$	2 (40.0)	3 (60.0)
	Mayor de $100 \times 10^9/L$	2 (100.0)	0(0)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

El 64.0% (16) de los fallecidos presentó una mediana de $15.5 \times 10^9/L$ IQR(2.4 – 32.3) leucocitos, es decir menor de $30 \times 10^9/L$. La población que sobrevivió presentó una mediana de $13.9 \times 10^9/L$ IQR(2.4 – 48.9) leucocitos por ende, se encuentra en la categoría de menor de $30 \times 10^9/L$ leucocitos. El 100% de los pacientes que presentaron mayor de $100 \times 10^9/L$ leucocitos falleció. (Ver Tabla 3).

La prueba de normalidad de Shapiro- Wilk resultó un valor $p < 0.05$ ($p = 1.456e-07$) lo cual indica no se encuentra normalmente distribuida; no paramétrica, se utilizó entonces la prueba de Kruskal-Wallis. La prueba estadística determina un valor $p = 0.61$ por lo cual acepta la hipótesis nula, resultando no estadísticamente significativa.

Citogenética

El 71.4% (5) de los pacientes con cariotipo de peor pronóstico fueron casos fatales y no hubo casos que presentaran un cariotipo de mejor pronóstico. (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Mortalidad de Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 según citogenética. Panamá. 2014-2018.

Variables	Categorías	Casos Fatales %(n)	Casos no Fatales %(n)
Citogenética	Mejor Pronóstico	0(0)	0(0)
	Peor Pronóstico	5(71.4)	2(28.6)
	Normal	4(57.1)	3(42.8)
	Sin Cariotipo	6(66.7)	3(33.3)
	Otros	1(50.0)	1(50.0)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Se realizó el test exacto de Fisher por pertenecer a una cohorte de menos de 30 datos independientes y además menos de 5 datos por ciertas variables. El test arrojó un valor $p = 0.97$ lo cual acepta la hipótesis nula de no haber asociación estadísticamente significativa.

Inmunofenotipo

El 96.0% (24) de todos los diagnosticados presentó un inmunofenotipo de Estirpe B y un 4.0% (1) un inmunofenotipo de estirpe T (Ver Tabla 1). Los fallecidos presentaron con estirpe B presentaron un 62.5% (15) inmunofenotipo de estirpe y un 100.0% de estirpe T(1) (Ver Tabla5).

Tabla 5. Mortalidad de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018

Variable	Categorías	Casos Fatales n (%)	Casos no Fatales n (%)
Inmunofenotipo	Estirpe B	15 (62.5)	9 (37.5)
	Estirpe T	1 (100.00)	0(0)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Al realizar el test exacto de Fisher por pertenecer a una cohorte de menos de 30 datos independientes y además menos de 5 datos por ciertas variables. El test arrojó un valor $p=1.0$ lo cual acepta la hipótesis nula de no haber asociación estadísticamente significativa.

Procedencia

Tabla 6. Mortalidad de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según procedencia. 2014-2018

Variable	Categorías	Casos Fatales n (tasa*)	Casos no Fatales n (tasa*)	Total n (tasa*)
Procedencia	Coclé	0(0)	1 (3.9)	1 (3.9)
	Colón	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.3)
	Darien	0(0)	1 (18.6)	1 (18.6)
	Herrera	1 (8.5)	0(0)	1 (8.5)
	Los Santos	4 (42.1)	0(0)	4 (42.1)
	Ngobe Buglé	1 (5.2)	0(0)	1 (5.2)
	Panamá	8 (5.3)	5 (3.3)	13 (8.6)
	Veraguas	0(0)	1 (4.1)	1 (4.1)
	Panamá Oeste	1 (1.9)	0(0)	1 (1.9)
	Total	16 (4.08)	9 (2.3)	25 (6.4)

*la tasa se obtiene como el cociente de los casos incidentes por la población proyectada por el INEC para cada provincia al año 2014 x 1 000 000 mil habitantes. Las poblaciones de Panamá y Panamá Oeste se desagregaron a la división político administrativa del año 2018.

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

La provincia de Los Santos presentó la mayor tasa de fallecidos con 42.1 casos fatales por 1,000,000 habitantes (4 casos); seguido de Herrera con 8.5 casos por 1,000,000 habitantes (1 caso), posteriormente por Panamá con 5.3 casos por 1,000,000 habitantes (8 casos) y la comarca Ngobe Buglé con 5.2 casos por 1,000,000 habitantes (1 caso)(Ver Tabla 6).

El test exacto de Fisher se realizó de forma similar a las anteriores variables por pertenecer a una cohorte de menos de 30 datos independientes y además menos de 5 datos por ciertas variables. El test arrojó un valor $p=0.24$ lo cual acepta la hipótesis nula de no haber asociación estadísticamente significativa.

Pruebas de hipótesis

La variable edad presentó un valor p menor de 0.05 . Lo cual representa el rechazo de la hipótesis nula por su significancia estadística.

La hiperleucocitosis, citogenética, inmunofenotipo y procedencia la p resultó mayor de 5% (0.61, 1, 0.97, 0.24; respectivamente) ninguna estadísticamente significativa.

Tabla 7. Resumen de Pruebas estadísticas de las variables independientes y el valor de p de de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018.

Variable Independiente	Valor de p
Edad ¹	*1.5e-31
Hiperleucocitosis ²	0.61
Citogenética ³	0.97
Inmunofenotipo ³	1
Procedencia ³	0.24

1 Prueba de t student

2 Prueba de Kruskal- Wallis

3 Test exacto de Fisher

***p<0.05**

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

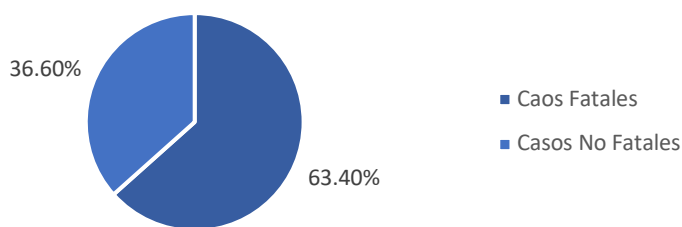
Prueba de Fuerza de Asociación de la variable significativa

Para conocer la fuerza de asociación de la variable significativa edad, se realizó un análisis de regresión logística binomial tipo logit, se utilizó, la variable significativa edad en forma categórica (grupos de edad) para establecer un modelamiento de que tanto los diferentes grupos de edad afectan la variable dependiente del estudio(muerte). Un chi cuadrado del modelo resultó en un valor $p > 0.05$ (0.33) lo cual indica que las variables categorizadas en estos grupos de edad no explican la variable dependiente.

3.2 Mortalidad A Tres Años

Se le dio seguimiento por 3 años a 82 pacientes diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo durante los años 2014, 2015 y 2016. El 63.4% (52) falleció, el 36.6% (30) sobrevivió el periodo de seguimiento.

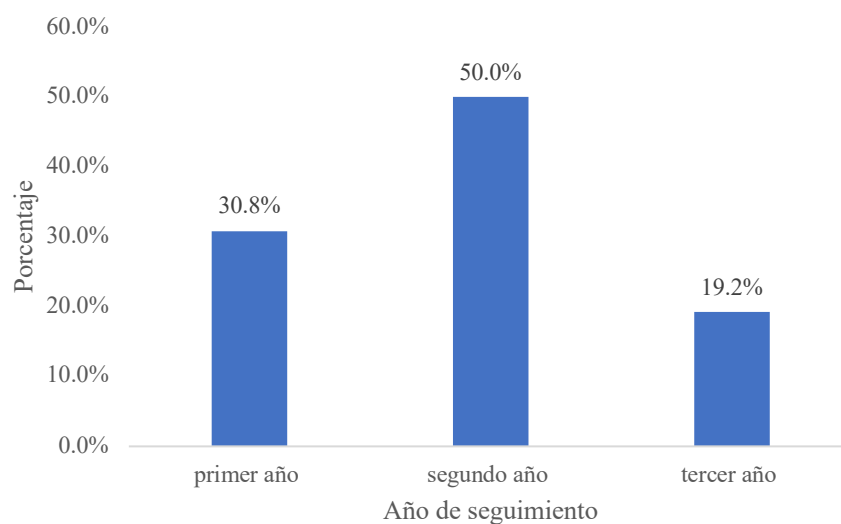
Gráfica 3. Porcentaje de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según su sobrevivencia a los tres años de seguimiento. 2014-2018



Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

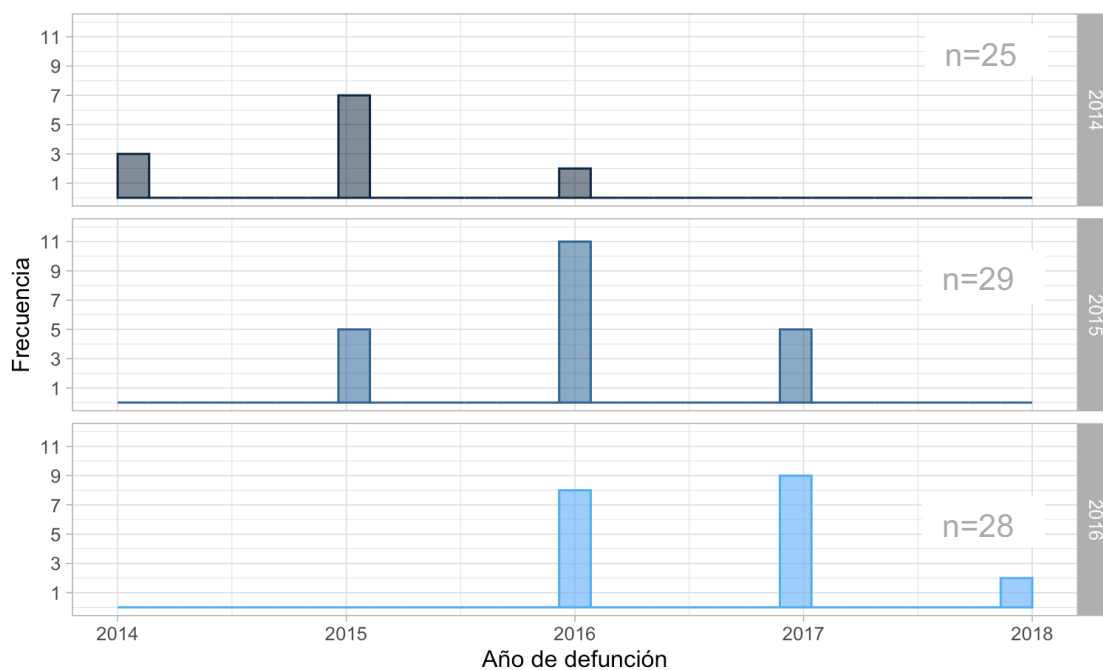
De toda la cohorte un 30.5%(25) pacientes corresponden a diagnosticados en el año 2014, un 35.4% (29) al año 2015 y un 34.1% (28) al año 2016. El 30.8%(16) de todos los pacientes ingresados fallecieron al primer año de seguimiento y 50% (26) de todos los pacientes ingresados fallecieron al segundo año de seguimiento (Ver Gráfico 7).

Gráfica 4. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según año de defunción. 2014-2018.



Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Gráfica 5. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá según año de defunción desde su ingreso a la cohorte. 2014-2018.



Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Tabla 8. Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 en Panamá por variable de estudio. 2014-2018

Variables	Categorías	n	%
Edad	Adolescente Mayor y Adulto Joven	43	52.5
	Adulto	33	40.2
	Adulto Mayor	6	7.3
Hiperleucocitosis	Menor de $30 \times 10^9/L$	54	65.9
	Entre $30 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$	20	24.4
	Mayor de $100 \times 10^9/L$	8	9.7
Citogenética	Mejor Pronóstico	2	2.4
	Peor Pronóstico	18	22.0
	Normal	29	35.4
	Sin Cariotipo	27	32.9
	Otros	6	7.3
Inmunofenotipo	Estirpe B	72	87.8
	Estirpe T	10	12.2
Procedencia	Bocas del Toro	2	2.4
	Coclé	8	9.7
	Colón	8	9.7
	Chiriquí	2	2.4
	Darien	1	1.2
	Herrera	3	3.6
	Los Santos	5	6.1
	Panamá	38	46.3
	Veraguas	7	8.5
	Panamá Oeste	6	7.3
	Ngobe Buglé	1	1.2
	Emberá	1	1.2

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Edad

Los adolescentes mayores y adultos jóvenes representan el 52.5% (43), los adultos el 40.2% (33) y los adultos mayores 7.3% (6) (Ver Tabla 8).

Tabla 9. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según grupo de edad. Panamá. 2014-2018.

Variable	Categorías	Casos Fatales n(%)	Casos no Fatales n(%)
Edad	Adolescente Mayor y Adulto Joven	24 (55.8)	19 (44.2)
	Adulto	23 (69.7)	10 (30.3)
	Adulto Mayor	5 (83.3)	1 (16.7)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

La mediana de la cohorte fue de 29.0 años IQR(19.2-45.8). La mediana de edad del grupo de adolescentes mayores y adultos jóvenes fue 20 años IQR(17.0-24.5), de los adultos 44.0 años IQR(36.0-49.0) y del adulto mayor 71.5 años IQR(70.0-73.0).

Del 63.4% (52) de los pacientes fallecieron: 29.3%(24) fueron adolescentes mayores y adultos jóvenes, 28.0 % (23) adultos y 6.1% (5) adultos mayores. Al culminar el seguimiento de los tres años, un 36.6% (30) sobrevivió, de los cuales 23.2% (19) fueron de adolescentes mayores y adultos jóvenes, un 12.2% (10) adultos y 1.2%(1) adulto mayor. El 83.3% (5) de todos los pacientes adultos mayores fallecieron en el seguimiento a los tres años (Ver Tabla 9).

Para conocer la distribución de esta variable cuantitativa se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk resultando una distribución no paramétrica con un valor p menor a 0.05 ($p=1.3e-05$). Se realizó posteriormente la prueba estadística de Kruskal Wallis. Esta prueba estadística para datos no pareados, no paramétricos y $n < 30$. La variable edad presentó un valor $p=0.16$ por lo cual acepta la hipótesis nula, resultando no estadísticamente significativa.

Hiperleucositosis

Del 100% de pacientes diagnosticados de novo entre el año 2014 al 2016, el 65.9% (54) presentó menos de $30 \times 10^9/L$ leucocitos con un promedio $11.1 \times 10^9/L$ DE($9.9 \times 10^9/L$). La categoría de $30 \times 10^9/L$ a $100 \times 10^9/L$ leucocitos fue presentada por 24.4%(20) de los pacientes con un promedio de $56.83 \times 10^9/L$ DE($17.4 \times 10^9/L$). Un total del 9.7%(8) presentó más de $100 \times 10^9/L$ en promedio $257.2 \times 10^9/L$ DE ($97.8 \times 10^9/L$) (Ver Tabla 8).

Tabla 10. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según hiperleucocitosis. Panamá.2014-2018.

Variable	Categorías	Casos Fatales n(%)	Casos no Fatales n(%)
Hiperleucocitosis	Menor de $30 \times 10^9/L$	32 (59.2)	22 (40.8)
	Entre $30 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$	13 (65.0)	7 (35.0)
	Mayor de $100 \times 10^9/L$	7 (87.5)	1 (12.5)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

El 63.4% (52) de los fallecidos presentó un promedio de $53.2 \times 10^9/L$ DE(82.0) leucocitos, es decir entre $30 \times 10^9/L$ y $100 \times 10^9/L$. La población que sobrevivió un promedio de $23.4 \times 10^9/L$ DE(30.4) leucocitos, por ende, se encuentra en la categoría de menor de $30 \times 10^9/L$ leucocitos.

El 87.5% (7) de los que presentaron mas de $100 \times 10^9/L$ leucocitos fallecieron (Ver Tabla 10.)

Para conocer la distribución de esta variable cuantitativa se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk resultando una distribución no paramétrica con un valor p menor a 0.05

($p=2.4e-13$). Se realizó posteriormente la prueba estadística de Kruskal Wallis. Esta prueba estadística para datos no pareados, no paramétricos y $n < 30$. Esta variable presentó un valor $p = 0.08$ por lo cual acepta la hipótesis nula, resultando no estadísticamente significativa.

Citogenética

El 14.6% (12) de los casos fatales de la cohorte presentó un cariotipo de peor pronóstico y 7.3% (6) de los casos no fatales lo presentaron. Hubo un 23.2% (19) con cariotipo normal y un 19.5% (16) pacientes en los cuales no hubo crecimiento en la prueba citogenética. La categoría de otros que corresponde a un 4.8% (4) se refiere a aquellos cariotipos que no fueron ni de mejor o peor pronóstico (Ver Tabla 8). De los casos que presentaron un cariotipo de peor pronóstico un 66.7% (12) fueron casos fatales y al igual que el 50.0% (1) de los que presentaron un cariotipo de mejor pronóstico (Ver Tabla 11).

Tabla 11. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según citogenética. Panamá. 2014-2018.

Variables	Categorías	Casos Fatales n(%)	Casos no Fatales n(%)
Citogenética	Mejor Pronóstico	1(50.0)	1(50.0)
	Peor Pronóstico	12(66.7)	6(33.3)
	Normal	19(65.5)	10 (34.5)
	Sin Cariotipo	16(59.3)	11(40.7)
	Otros	4(66.7)	2(33.3)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Se realizó el análisis con el test exacto de Fisher de datos independientes y además menos de 5 datos en ciertas subcategoría de variables. El valor p resultó mayor de 5% ($p=0.97$) no estadísticamente significativa.

Inmunofenotipo

El 87.7 % (72) de todos los diagnosticados presentaron un inmunofenotipo de Estirpe B y un 12.3% (10) un inmunofenotipo de estirpe T (Ver Tabla 12). El 61.1% (44) de los que presentaron un inmunofenotipo de estirpe B fallecieron y un 80.0%(8) de los que presentaron un inmuno fenotipo de estirpe T fueron casos fatales igualmente (Ver Tabla 12).

Tabla 12. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según inmunofenotipo. Panamá.2014-2018.

Variables	Categorías	Casos Fatales n(%)	Casos no Fatales n(%)
Inmunofenotipo	Estirpe B	44 (61.1)	28 (38.9)
	Estirpe T	8 (80.0)	2 (20.0)

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Se realizó el análisis con el test exacto de Fisher de datos independientes y además menos de 5 datos en ciertas subcategoría de variables. El valor p resultó mayor de 5% ($p=0.31$) no estadísticamente significativa.

Procedencia

La provincia de Los Santos presentó la mayor tasa de fallecidos con 42.0 casos por 1,000,000 de habitantes (4 casos); seguido de Coclé con 19.4 casos por 1,000,000 de habitantes (5 casos) y Colon con 18.1 casos fatales por 1,000,000 habitantes (5 casos).

Tabla 13. Mortalidad Pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo del 2014 al 2016 según procedencia. Panamá.2014-2018.

Variables	Categorías	Casos Fatales n(tasa*)	Casos no Fatales n(tasa*)	Total n(tasa*)
Procedencia	Bocas del Toro	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.6)
	Coclé	5 (19.4)	3 (11.7)	8 (31.1)
	Colón	5 (18.1)	3 (10.8)	8 (28.9)
	Chiriquí	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.4)
	Darien	0 (0)	1 (18.4)	1 (18.4)
	Herrera	2 (16.9)	1 (8.5)	3 (25.4)
	Los Santos	4 (42.0)	1 (10.5)	5 (52.5)
	Panamá	25 (16.4)	13 (8.5)	38 (24.9)
	Veraguas	3 (12.3)	4 (16.4)	7 (28.7)
	Panamá Oeste	5 (9.2)	1 (1.8)	6 (11.0)
	Ngobe Buglé	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)
	Emberá	0 (0)	1 (84.7)	1 (84.7)
Total		52 (13.1)	30 (7.5)	82 (20.6)

*la tasa se obtiene como el cociente de los casos incidentes por el promedio de la población proyectada por el INEC para cada provincia del año 2014 al año 2016 x 1 000,000 mil habitantes. Las poblaciones de Panamá y Panamá Oeste se desagregaron a la división político administrativa del año 2018.

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Se realizó el análisis con el test exacto de Fisher de datos independientes y además menos de 5 datos en ciertas subcategoría de variables. El valor p resultó mayor de 5% ($p=0.81$) no estadísticamente significativa.

Pruebas de Hipótesis

La variable edad e hiperleucocitosis presentaron un valor p mayor a 0.05 (0.16 , 0.08; repectivamente) por lo cual acepta la hipótesis nula, resultando no estadísticamente significativas.

Para las variables cualitativas se realizó el test exacto de Fisher de datos independientes y además menos de 5 datos en ciertas subcategoría de variables. La citogenética, inmunofenotipo y procedencia la p resultó mayor de 5% (0.97, 0.31, 0.81) ninguna estadísticamente significativa.

Tabla 14. Resumen de Pruebas estadísticas de las variables independientes y el valor de p de de pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo en el año 2014 en Panamá según inmunofetipo. 2014-2018.

Variable Independiente	Valor de p
Edad ¹	0.16
Hiperleucocitosis ¹	0.08
Citogenetica ²	0.97
Inmunofenotipo ²	0.31
Procedencia ²	0.81

1 Prueba de Kruskal Wallis

2 Test exacto de Fisher

*** $p<0.05$**

Fuente: Información de fuentes de datos secundarias de la Caja de Seguro Social e Instituto Oncológico Nacional.

Capítulo 4 :

4.1 Discusión

La cohorte seguida por cinco años con diagnóstico LLA de novo en el año 2014 tuvo un porcentaje de supervivencia de 36%, 16 puntos porcentuales más que los adultos del estudio CONCORD-2 seguidos en el periodo quinquenal del 2005 al 2009, en donde alrededor del 20% de los adultos diagnosticados con leucemia en Japón sobrevivieron 5 años. Así mismo, la cohorte de este estudio presentó 14 puntos porcentuales menos de supervivencia que en Europa y Estados Unidos donde el 50% de los pacientes diagnosticados sobrevivieron este mismo periodo de tiempo (CONCORD-2, 2015). Es necesario tomar en cuenta que son periodos de estudio diferentes, sin embargo, está en concordancia con Bassan et al. donde refiere que las probabilidades de supervivencia van desde menos del 20% a más del 50% (Bassan et al., 2009). La cohorte del estudio seguida por un periodo de tres años el 36.6%(30) estaban vivos a los tres años, 16 puntos porcentuales más que la cohorte seguida por El Instituto Nacional de Cancerología en Colombia entre los años 2001 y 2005, donde sólo el 20% estaban vivos a los tres años (Combariza et al., 2007).

Para la cohorte de cinco años, la edad presentó una diferencia significativa al valorarla, sin embargo, el modelo de predicción utilizado para explicar los grupos elegidos para representarla (adolescentes mayores y adultos, adultos, y adultos mayores) no presentó significancia estadística para explicar la variable de desenlace fatal. Esto, muy similar al estudio en de Combariza y su grupo donde no hubo diferencias entre los sujetos mayores y menores de 50 años de edad. (Combariza et al., 2007).

A diferencia de los estudios presentados por Kantarjian y su grupo en el año 2016 donde se estudió una cohorte desde 1992 a 1998 sin exclusiones por edad, disfunción orgánica, pobre performance o infecciones activas y tratados con Hyper- CVAD; la cantidad de leucocitos presentada al momento del diagnóstico en este estudio realizado no presentó una significancia estadística de causalidad a la variable de fatalidad.

Cabe mencionar que a pesar de que el doble de pacientes en ambas cohortes que presentaron un cariotipo de peor pronóstico con desenlace fatal, esta variable independiente no presentó significancia estadística para establecer una causalidad o asociación. El inmunofenotipo, establecido en el estudio como estirpe B o estirpe, tampoco presentó una asociación causal al desenlace fatal de las dos cohortes estudiadas.

En cuanto a las incidencia y asociación de esta enfermedad en la geografía panameña, no se estableció una asociación significativa, hubo una distribución de casos en todo el territorio nacional con un aumento en la provincia de Los Santos y Panamá; la última, muy probablemente producto de la cantidad de población residente en esta provincia o bien por estar ambas instituciones en Panamá los pacientes cambian momentáneamente de residencia y la refieren como procedencia.

4.2 Conclusiones

- En este estudio la cantidad de casos incidentes fue distinto de lo esperado según estadísticas nacionales, sin embargo, la letalidad de la enfermedad no difiere del comportamiento descrito en la literatura.
- A pesar de que la edad es estadísticamente significativa, al estudiarla por las categorías establecidas, no hay asociación causal entre estas categorías establecidas a la explicación de la variable dependiente muerte por Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Las variables hiperleucocitosis, citogenética, inmunofenotipo y procedencia no presentan una asociación con la mortalidad de los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo en Panamá en el período de años estudiados para ambas cohortes.

-

4.3 Recomendaciones

- Se hace imperante la continuación de estudios de investigación en esta enfermedad. Fortalecer y promover estudios descriptivos iniciales que permitan conocer el verdadero universo de pacientes con su caracterización.
- Establecer distintos abordajes y parámetros como comorbilidades, cantidad de hospitalizaciones, trasplantes, medicamentos recibidos en el tiempo, esquemas de tratamiento; así como la adhesión al tratamiento.
- El estudio de otras variables probablemente asociadas significativamente como la enfermedad mínima residual.
- Se debería considerar realizar estudios del inmunofenotipo y la citogenética más específicos, como por ejemplo los diferentes cluster de diferenciación de ambas estirpes o bien las diferencias en el cariotipo de peor pronóstico para explicar los desenlaces fatales.
- Valorar más estudios destinados al paciente de oncología adolescente mayor y adulto joven (AYA). Este grupo de pacientes en particular debe segregarse como un grupo independiente ya que representó un porcentaje elevado dentro de ambas cohortes del estudio y que, además de la edad, poseen necesidades médicas y psicosociales únicas.

4.4 Limitantes

La limitante de este estudio fue la disparidad entre los casos incidentes esperados y recabados para ambas cohortes (de 5 y de 3 años) lo que llevó a establecer una metodología de cohorte con pruebas estadísticas adaptadas a los datos encontrados.

Referencias Bibliográficas

- a. Aldoss, I., Forman, S. J., & Pullarkat, V. (2019). Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *Journal of Oncology Practice*. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>
- b. Caja de Seguro Social.(2011) Guía de manejo clínico de enfermedades hematológicas del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid.
- c. Combariza, J. F., Casas, C. P., Rodríguez, M., Cardona, A. F., Ospina, É., & Grajales, M. (2007). *Supervivencia en adultos con leucemia linfóide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005*.
- d. Dombret, H., Thomas, X., Chevallier, P., Nivot, E., Reitan, J., Barber, B., ... Mohty, M. (2015). Healthcare Burden and Economic Cost of Hospitalisation During Chemotherapy for Adult Patients with Ph-Negative B-Precursor Relapsed or Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukaemia (All) in France. *Value in Health*, 18(7), A443. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1093>
- e. Freitas, R.,Ribeiro, L., Henrique, C. (2015). Cancer Survival: the Concord-2 study;*The Lancet*, Vol. 386, No. 9992, p428–429. Published: August 01, 2015, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61441-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61441-6)
- f. Hoelzer, Dieter, Thiel, E., Arnold, R., Beck, J., Beelen, D. W., Bornhäuser, M., ... Gökbuget, N. (2009). Successful Subtype Oriented Treatment Strategies in Adult T-All; Results of 744 Patients Treated in Three Consecutive GMALL Studies. *Blood*, 114(22), 324-324.
- g. Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C. G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 381(9881), 1943-1955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
- h. Kantarjian, H. M., O'Brien, S., Smith, T. L., Cortes, J., Giles, F. J., Beran, M., ... Freireich, E. J. (2000). Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 18(3), 547-547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.3.547>

- i. Kozłowski, P., Lennmyr, E., Ahlberg, L., Bernell, P., Hulegårdh, E., Karbach, H., ... Hallböök, H. (2017). Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *European Journal of Haematology*, 99(2), 141-149. <https://doi.org/10.1111/ejh.12896>
- j. Kyu, H. H., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1859-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)
- k. Ministerio de Salud de Panamá (2016). Agenda Nacional de Prioridades de Investigación. Recuperado de <http://www.gorgas.gob.pa/wp-content/uploads/2017/03/Agenda-Nacional-de-Prioridades-de-Investigaci%C3%B3n.pdf>
- l. Miranda-Filho, A., Piñeros, M., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Monnereau, A., & Bray, F. (2018). Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: A population-based study. *The Lancet Haematology*, 5(1), e14-e24. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6)
- m. Paquete, A., Alarcão, J., Fiorentino, F., Guerreiro, R., Silva Miguel, L., & Borges, M. (2017). Acute Lymphoblastic Leukaemia's Burden Of Disease In Portugal. *Value in Health*, 20(9), A469. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.400>

Cronograma

El siguiente cuadro representa el cronograma en meses en lo que fue desarrollado representado en formato de diagrama de Gantt. Los meses descritos se representan a partir del año 2019 al año 2020.

Actividades	6-8	9	10 - 12	1-3	6	7	8	9	10	11	11	12
Se seleccionan varios temas para discusión.												
Se entrega primer esbozo del protocolo												
Reuniones e investigación del tema de estudio en las Instituciones												
Entrega del segundo esbozo del protocolo												
Presentación del Protocolo Final												
Evaluación del Protocolo por el comité de bioética												
Recolección de los datos.												
Procesamiento de los datos.												
Análisis de los datos.												
Discusión de los resultados.												
Elaboración del trabajo final.												
Presentación final.												



Actividades realizadas



Actividades por realizar



Costos del Estudio

	Cantidad	Precio Unitario	TOTAL
Mano de obra			
• Salario por hora	3 horas por día (20 semanas)	B/. 15.00	B/ 4 500.00
Papelería y útiles de oficina			
• Sobres	1 paquete de 10 unidades	B/. 4.00	B/. 4.00
• Bolígrafos	1 caja de 20 unidades	B/. 8.00	B/. 8.00
• Carpetas	10 unidades	B/. 1.25	B/. 12.50
• Lápices	1 caja de 20 unidades	B/. 8.00	B/. 8.00
• Tintas	4 unidades	B/. 53.00	B/ 212.00
Equipos	-	-	-
• Impresora fotocopidora		B/. 50.00	B/. 50.00
Viáticos			
• Transporte	30 días	B/. 7.00 c/d	B/210.00
• Alimentación	30 días	B/. 10.00	B/ 300.00
TOTAL			B/ 5 304.50

La investigación fue financiada por autogestión de la investigadora principal.

Anexos

Anexo 1. Instrumento De Recolección Aprobado

Instrumento de Recolección de Datos		Pagina 1 de 2	
<p align="center">FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN PANAMÁ. 2014-2018</p> <p>Investigadora Principal : Dra. Liliam Avila Versión 1.0 18 FEB 2020</p> <p align="right">Código: _____</p>			
<p>Tomado por: _____ Fecha de Obtención: _____</p>			
<p>Para paciente diagnosticado en el año 2014.</p>			
Mortalidad a cinco años :	<input type="checkbox"/> Murío		<input type="checkbox"/> No Murió
Edad:	<input type="checkbox"/> Adolescente Mayor y Adulto Jóven	<input type="checkbox"/> Adulto	<input type="checkbox"/> Adulto Mayor
Hiperleucocitosis	<input type="checkbox"/> Menor de 30x10 ⁹	<input type="checkbox"/> Entre 30 x10 ⁹ y 100 x10 ⁹	<input type="checkbox"/> Mayor de 100x 10 ⁹
Citogenética	<input type="checkbox"/> Cariotipo de mejor pronóstico		
Inmunofenotipo	<input type="checkbox"/> Estirpe B		
Lugar de Procedencia	<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 3;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Bocas del Toro 2. <input type="checkbox"/> Coclé 3. <input type="checkbox"/> Colón 4. <input type="checkbox"/> Chiriquí 5. <input type="checkbox"/> Darién 6. <input type="checkbox"/> Herrera 7. <input type="checkbox"/> Los Santos 8. <input type="checkbox"/> Panamá 9. <input type="checkbox"/> Panamá Oeste 10. <input type="checkbox"/> Veraguas 11. <input type="checkbox"/> Guna Yala 12. <input type="checkbox"/> Emberá-Wounaan 13. <input type="checkbox"/> Ngäbe-Buglé </div> </div>		

**FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES
ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN PANAMÁ. 2014-2018**

Investigadora Principal : Dra. Liliam Avila
Versión 1.0 18 FEB 2020

Código: _____

Tomado por: _____

Fecha de Obtención: _____



Para paciente diagnosticado entre el año 2014- 2016.

Mortalidad a tres años	<input type="checkbox"/> Murió	<input type="checkbox"/> No Murió	
Edad:	<input type="checkbox"/> Adolescente Mayor y Adulto Jóven	<input type="checkbox"/> Adulto	<input type="checkbox"/> Adulto Mayor
Hiperleucocitosis	<input type="checkbox"/> Menor de 30x10 ⁹	<input type="checkbox"/> Entre 30 x10 ⁹ y 100 x10 ⁹	<input type="checkbox"/> Mayor de 100x 10 ⁹
Citogenética	<input type="checkbox"/> Cariotipo de mejor pronóstico	<input type="checkbox"/> Cariotipo de peor pronóstico	
Inmunofenotipo	<input type="checkbox"/> Estirpe B	<input type="checkbox"/> Estirpe T	
Lugar de Procedencia	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Bocas del Toro 2. <input type="checkbox"/> Coclé 3. <input type="checkbox"/> Colón 4. <input type="checkbox"/> Chiriquí 5. <input type="checkbox"/> Darién 6. <input type="checkbox"/> Herrera 7. <input type="checkbox"/> Los Santos 8. <input type="checkbox"/> Panamá 9. <input type="checkbox"/> Panamá Oeste 10. <input type="checkbox"/> Veraguas 11. <input type="checkbox"/> Guna Yala 12. <input type="checkbox"/> Emberá-Wounaan 13. <input type="checkbox"/> Ngäbe-Buglé </div> </div>		

Anexo2. Aval Institucional



Instituto Oncológico Nacional

Juan Demóstenes Arosemena

SH-28-01-2020

Panamá, 30 de enero de 2020.

Doctor
Jorge Lasso De La Vega
Director de Docencia e Investigación Médica
E. S. D.

Estimado Doctor De La Vega:

El suscrito Jefe del Servicio de Hematología del Instituto Oncológico Nacional Dr. Ernesto Fanilla certifica que el protocolo de tesis de la estudiante Liliam Ávila con cédula de identidad personal N° 4-744-2083 cuyo título es: "Factores asociados a la mortalidad en los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo en Panamá. 2014-2018" fue debidamente revisado y aprobado para su realización en la Institución siendo un beneficio para la misma.

Agradeciendo de antemano el apoyo brindado.

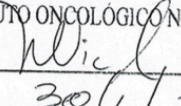
Atentamente,

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL

Dr. Ernesto Fanilla
Jefe del Servicio de Hematología y
Unidad Trasplante de Médula Ósea

DR. ERNESTO FANILLA
HEMATOLOGÍA
Reg. 2796 - Cod. 3717
I.O.N

INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL

Recibido: 

Fecha: 30/1/20

Hora: 9:34 pm

Dirección de Docencia Médica

EF/zb

Calle Gorgas y Juan de Arco Galindo, Edif 254, Ancón

Teléfono (507) 512-7000 / 7100 Fax 512-7060, Apdo. 0816-04433, Panamá / Email ion@ion.gob.pa

Anexo 3. Acuerdo De Confidencialidad

ACUERDO DE COMPROMISO Y CONFIDENCIALIDAD

Yo Liliam Ávila, con CIP 4-744-2083, en ejercicio de mi profesión de residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, en carácter de investigador responsable del estudio: **“FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES ADOLESCENTES MAYORES Y ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO EN PANAMÁ. 2014-2018.”** que se llevará a cabo en el Instituto Oncológico Nacional y la Caja de Seguro Social con la no objeción por parte de las dos instituciones. He acordado celebrar el presente ***Acuerdo de Compromiso y Confidencialidad*** que se registrará por las siguientes cláusulas:

Yo me comprometo a resguardar la confidencialidad de toda la información recabada para el proyecto procedente de los documentos de recolección de datos elaborados para la investigación

Declaro:

1. Que las informaciones recabadas serán en su totalidad de carácter anónimo.
2. Que las informaciones recabadas serán utilizadas exclusivamente para producir trabajos científicos a ser publicados o comunicados en medios o reuniones científicas.
3. Que será entregada una copia del trabajo producido al Comité Institucional de ética de la Investigación de la Caja de Seguro Social, previa a su publicación o comunicación.
4. Que el Comité Institucional de ética de la Investigación de la Caja de Seguro Social se reserva la decisión de la comunicación a las autoridades sanitarias y/o la divulgación a la comunidad de los datos contenidos en el trabajo, que pudieran ser de interés o devengar en medidas protectivas o preventivas para la salud poblacional.

Por tanto, me obligo en forma irrevocable ante el Comité a no revelar, divulgar o facilitar información bajo cualquier forma a ninguna persona física o jurídica, sea ésta de carácter público o privado; y a no utilizar para mi beneficio o el de cualquier otra persona la información.

Fecha:

Firma:

CIP:



Anexo 4. Aprobación Del Comité De Etica

CAJA DE SEGURO SOCIAL



Apartado 0816-06808

PANAMÁ 5, PANAMÁ

DENSYPs-DENADOI-NP-128-2020

Panamá, 24 de abril 2020

Doctora
Liliam Ávila
Investigadora Principal
Ciudad.

Respetada Dra. Ávila:

Hemos revisado la información recibida con referencia al protocolo **"Factores asociados a la mortalidad en los pacientes adolescentes mayores y adultos diagnosticados de Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo en Panamá. 2014-2018"** versión 1 del 18 de febrero de 2020, como parte de su trabajo de grado para obtener su especialidad en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Luego de la revisión, el estudio fue clasificado como **estudio de riesgo mínimo**, cuyo método de recolección de datos es la revisión de expedientes. Su protocolo recibió aprobación Comité de Bioética de la Investigación del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid en reunión ordinaria del 12 de marzo de 2020 mediante nota CBI-CHDRAAM-037-2020.

Por lo anterior, nos es grato informarle que su estudio cuenta con autorización para realizarse. Le recordamos que al finalizar el estudio, debe sustentar la investigación en su servicio, posteriormente remitir a esta sección una copia del informe final en el formato establecido por nuestra sección, al correo investigacionescss@gmail.com; finalmente se le emitirá un diploma que certifica la conclusión de su trabajo. El código de su estudio es **DENADOI-SIBI-019-2020**, favor hacer referencia del mismo para cualquier consulta y al entregar el informe final.

Saludos y éxitos.


Dra. Nydia Flores Chiari
Jefa de la Sección de Investigación
y Bioética
NF 



csspanama



(507) 513-0276



www.css.gob.pa